Demographisch-genealogische Untersuchungen über Mongolismus (DOWN-Syndrom)

dargestellt an cytologisch gesicherten Beobachtungen des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg

von

Roland Heinzel

aus

Wassertrüdingen

1974

1974 № 93

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41540301_0009

Aus dem Institut für Humangenetik und Anthropologie
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. med. G. Koch

Demographisch-genealogische Untersuchungen über Mongolismus (DOWN-Syndrom)

dargestellt an cytologisch gesicherten Beobachtungen des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Roland Heinzel
aus
Wassertrüdingen

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen
Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. L. Demling
Referent: Prof. Dr. med. G. Koch
Tag der mündlichen Prüfung: 12. 2. 1974

Für die Überlassung des Themas und für die Beratung danke ich Herrn Prof. Dr. G. Koch, Vorstand des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen - Nürnberg. Den Mitarbeitern des Instituts danke ich für die hilfsbereite Unterstützung meiner Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Windorfer und den Angestellten der Universitäts-Kinderklinik Erlangen, die mir die Einsichtnahme in die Krankengeschichten der Mongoloiden ermöglichten.

Inhaltsverzeichnis:

		Seite
A)	Einleitung	3
B)	Cytologische Befunde beim DOWN-Syndrom (Mongolismus) in nicht ausgelesenen Untersuchungsreihen	5
C)	Eigene Untersuchungsergebnisse	9
1.	Ausgangsmaterial	9
2.	Chromosomenbefunde	10
3.	Altersverteilung der Eltern	12
	a) Trisomie 21	12
	b) Translokationen und Mosaike	15
	c) Gesamtstichprobe	17
	d) Diskussion	17
4.	Geburtsorte der Mongoloiden	23
	a) Trisomie 21	23
	b) Translokationen und Mosaike	25
	c) Übersicht	27
5.	Stellung in der Geschwisterreihe	28
	a) Trisomie 21	28
	b) Translokationen und Mosaike	31
	c) Besondere Fälle	31
D)	Zusammenfassung	33
E)	Literaturverzeichnis	35
F)	Lebenslauf	

A) Einleitung:

Klinisches Bild und cytologische Befunde beim DOWN-Syndrom (Mongolismus)

Das in seiner klinischen Form bekannte Krankheitsbild des Mongolismus ist durch Mikrobrachyzephalie, schräg verlaufende Lidachsen, Epikanthusbildung, knopfförmige Nase mit breiter, eingezogener Nasenwurzel, Skrotalform der Zunge, steilen Gaumen, Zahnstellungsanomalien, Ohrmißbildungen, Tatzenhand mit Klinodaktylie, Überstreckbarkeit der Gelenke, trockene Haut und durch Klein- und Minderwuchs charakterisiert. Von den Mißbildungen des Herzens sind vor allem ein offener Ductus Botalli und Ventrikelseptumdefekte zu nennen. Der Intelligenzdefekt entspricht im allgemeinen der Imbezillität. Epileptische Anfälle sind selten.

Von den Papillarmustern der Finger und Handflächen sind überwiegend ulnare Schleifenmuster, Vierfingerfurchen (klassische Form und Übergangsformen), hochgestellte Triradien, ein großer at"d-Winkel, ulnare Schleifen auf dem Hypothenar vorhanden; eine der beiden Kleinfingerbeugefurchen fehlt. Die Bemusterung der Fußsohlen zeigt häufig tibiale Bogen auf dem Großzehenballen und einen stärkeren Musterreichtum mit in der Durchschnittsbevölkerung z. T. seltenen Mustern im Bereich des III. Feldes und des Hypothenars.

Als häufigste Chromosomenanomalie findet sich beim Mongolismus eine durch "non-disjunction"entstandene Trisomie 21 (G-Trisomie).Sie tritt überwiegend sporadisch auf und zeigt, wie schon vor Entdeckung der Chromosomenstörung lange bekannt war, eine deutliche Korrelation mit dem zunehmenden Alter der Mutter. Nicht selten finden sich die

Merkmalsträger am Ende einer größeren Geschwisterreihe. Auch bei jungen Müttern kann jedoch der Mongolismus eines Kindes auf einer G-Trisomie beruhen.(s. S. 8 und 17 ff).

Neben der G-Trisomie kann ein Mongolismus auf einem Translokationschromosom 15/21 (D/G-Translokation) oder auf Translokationen der Chromosomen 21/22 und 21/21 (G/G-Translokationen) beruhen. Das Alter der Eltern ist nicht erhöht.

Ein Mosaikmongolismus liegt dann vor, wenn in verschiedenen Zellgruppen verschiedene Chromosomengarnituren vorhanden sind, d. h., wenn einzelne Zellstämme den normalen Chromosomensatz von 46, andere 47 aufweisen. Für die Mosaiken gilt als "grobe" Regel, daß die psychischen Störungen um so geringer sind, je mehr das Verhältnis zugunsten der normalen Stammlinien verschoben ist, d. h., je geringer das Mosaik ist.

Rein zahlenmäßig gesehen, beruht der Mongolismus in ca. 90 % der Fälle auf einer G-Trisomie. Demgegenüber sind die D/G- und G/G-Translokationen in großen, unausgelesenen Untersuchungsreihen von Mongolismus nur mit 10 % vertreten.

B) Cytologische Befunde beim DOWN-Syndrom (Mongolismus) in nicht ausgelesenen Untersuchungsreihen :

In den letzten Jahren wurde auß mehreren Ländern über die Ergebnisse cytologischer Untersuchungen beim DOWN-Syndrom (Mongolismus) berichtet.

1. KOULISCHER und PORTRAY (1964) führten von 57 Kindern im Alter von 3 Tagen bis 16 Jahren, die entweder von ihren Eltern dem psychologischen Beratungsdienst der Kinderklinik des Hospitals Saint Pierre in Brüssel zur Beratung vorgestellt oder von Brüsseler Ärzten dieser Institution überwiesen wurden, bei 50 eine Chromosomenanalyse durch.

   Sie fanden 48 mal (96 %) eine Trisomie 21, 1 mal (2 %) eine D/G-Translokation und 1 aml (2 %) eine Mosaikstruktur.

   Bei 42 Patienten wurde das Alter der Mutter bei der Geburt des Kindes ermittelt. Das Maximum der Altersverteilung lag bei der Gruppe der 30 - 34-jährigen.
   Außerdem ergab die Auswertung der Ergebnisse, daß "das Alter der Mütter und der Karyotyp der Kinder voneinander unabhängig zu sein scheinen."

2. PFEIFFER und HAHLER (1964) führten in der Kinderklinik der Wilhelms-Universität Münster bei 128 klinisch diagnostizierten mongoloiden Schwachsinnigen Chromosomenanalysen durch. Die Kinder waren z. T. "Patienten der poliklinischen Sprechstunde der Kinderklinik Münster oder auswärtiger Krankenhäuser", z. T. stammten sie aus verschiedenen Heilanstalten.

   Die Untersucher fanden bei Müttern, die bei der Geburt des Kindes weniger als 30 Jahre alt waren, unter 61 Fällen 48 (78 %) Trisomien 21, 6 (5,27 %) D/G-Translokationen und ebensoviele G/G-Translokationen sowie 1 (1,65 %) Mosaik.

Unter den 67 Patienten, bei deren Geburt die Mütter älter als 30 Jahre waren, fanden sich 64 (95,5 %) Trisomien 21, 1 (1,5 %) G/G-Translokation und 1 (1,5 %) Mosaik, außerdem ein Fall von doppelter Aneuploidie (Trisomie 21 und die Geschlechtschromosomen XXY).

3. CHITAM und MacIVER (1965) fanden bei 105 zunächst klinisch als Mongoloide diagnostizierten Kindern des Queen Mary's Hospital for Children in Carshalton, England, (keine Altersangabe) durch Chromosomenanalysen bei 97 Patienten eine Trisomie 21 (92,35 %), in 3 Fällen (2,85 %) eine D/G-, in 2 Fällen (1,92 %) eine G/G-Translokation und bei 3 Kindern (2,85 %) ein Chromosomenmosaik.

   Die Auswertung der Altersangaben der Eltern ergab, daß"etwa bei der Hälfte der Fälle vom Alter der Mutter unabhängige Ursachen vorliegen".

4. RICHARDS, STEWART, SYLVESTER und JASIEWICZ (1965) führten bei 225 Patienten des St. Lawrence Hospitals in Caterham, Surrey, England, welche klinisch als Mongoloide diagnostiziert waren, Chromosomenanalysen durch.

   Sie ermittelten 213 (95,5 %) Fälle von Trisomie 21, 2 (0,88 %) D/G-, 3 (1,32 %) G/G-Translokationen, 6 (2,3 %) Fälle von Mosaikstruktur und einen normalen Karyotyp.

   Der Durchschnitt des mütterlichen Alters bei der Geburt des Kindes betrug 35,8 Jahre im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe aus der Normalbevölkerung mit einem Mittelwert von 29,6 Jahren.

5. PFEIFFER (1966) untersuchte cytogenetisch 312 Fälle von klinisch diagnostiziertem Mongolismus, die z. T. aus der Universitätsklinik Münster, z. T. aus anderen Kliniken und Instituten stammten, welche Venenblut zur Untersuchung geschickt hatten.

Er fand 279 (82,8 %) Trisomien 21, 11 (3,5 %) D/G-, 10 (3,2 %) G/G-Translokationen, 10 (3,2 %) Mosaike und 2 Fälle von "doppelter Trisomie" (1 Fall mit G-Trisomie + XXY und ein Fall mit Trisomie 21 + XXY).

6. TONOMURA, OISHI, MATSUNAGA und KURITA (1966) führten bei 127 japanischen Mongoloiden der Kinderklinik Tokyos Chromosomenanalysen durch und fanden 118 (92,2 %) G-Trisomien, 3 mal (2,36 %) eine D/G- und ebensooft eine G/G-Translokation sowie 3 (2,36 %) Mosaike.

   Das durchschnittliche Alter der Mütter bei Geburt des Kindes betrug bei den Fällen von Trisomie 21 30,1 , bei den Fällen von Translokation 27,7 und bei den Mosaikfällen 32,0 Jahre.

7. WRIGHT,DAY, MULLER und WEINHOUSE (1967) veröffentlichten die Ergebnisse der Chromosomenanalysen von 1382 Patienten mit DOWN-Syndrom. Die Daten stammten aus 19 Untersuchungen und aus unveröffentlichten Arbeiten der Autoren.
   Sie stellten die Daten getrennt für Mütter unter und über 30 Jahren und aufgeteilt nach den verschiedenen Karyotypen dar:

   30 Jahre: 658 Trisomien 33 D/G-Trsl. 31 G/G-Trsl. u. Mosaike

   30 Jahre: 646 Trisomien 40 D/G-Trsl. 38 G/G-Trsl. u. Mosaike

   zusammen: Trisomie 21: 88 %, Mosaik: 8,2 %, D/G-Translokation: 2,6 %, G/G-Translokation: 1,2 %.

8. V. GREYERZ-GLOOR, AUF DER MAUR und BERGEMANN (1969) wählten von ungefähr 500 anläßlich einer allgemeinen Umfrage im Kanton Bern gemeldeten mongoloiden Kindern und Erwachsenen willkürlich 272 (140 weibliche und 132 männliche) für eine genauere Untersuchung aus. Sie führten u.s. in allen Fällen eine Chromosomenanalyse durch.

   Dabei fanden sie 254 (93,34 %) Fälle von einfacher Trisomie 21, 6 (2,22 %) Fälle von D/G-, 4 (1,48 %) von G/G-Translokation und 8 mal (2,96 %) ein Mosaik.

Für das Alter der Mütter ergab sich die schon von PENROSE (1961) analysierte zweigipflige Kurve, und zwar mit den Maxima bei 27 und 40 Jahren.

9. ENGEL, REINWEIN, MÜLLER und KUNZE (1970) führten bei 365 Patienten "mit DOWN-Syndrom oder Verdacht auf DOWN-Syndrom" Chromosomenanalysen durch (keine Altersangaben). Die Kinder stammten aus drei Heimen für geistig retardierte Kinder in Baden-Württemberg oder waren im Institut für Humangenetik der Universität Freiburg cytogenetisch untersucht wurden.

   In der Gesamtstichprobe wiesen 296 (94,8 %) der Patienten eine Trisomie 21, 8 (2,6 %) eine Mosaikstruktur, 6 (1,95 %) eine D/G- und 2 (0,65 %) eine G/G-Translokation auf. (Bei 53 Patienten fand sich ein normaler Karyotyp.)

10. MATSUNAGA(1971) vom National Institute of Genetics in Mishima, Japan, ermittelte bei 31 Fällen von D/G- und 39 Fällen von G/G-Translokationen, die aus einer Gruppe von 2000 Patienten mit DOWN-Syndrom stammten, welche in verschiedenen cytogenetischen Instituten Japans cytologisch untersucht worden waren, das Alter der Eltern.

    Bei den Fällen von D/G-Translokation betrug der Mittelwert des Alters der Mütter bei der Geburt des Kindes 25,9 , bei den Fällen von G/G-Translokation 29,3 Jahre. Der erste Mittelwert ist signifikant niedriger, der zweite signifikant höher als der der Normalbevölkerung, welcher 27,7 Jahre beträgt.

11. RETT (1972) nahm von "1822 mongoloiden Kindern... die im Laufe von 20 Jahren untersucht ... wurden" bei 311 eine Chromosomenanalyse vor. Die Fälle stammten aus der Abteilung für entwicklungsgestörte Kinder des Neurologischen Krankenhauses der Stadt Wien-Rosenhügel und aus dem Ludwig-Boltzmann-Institut zur Erforschung kindlicher Hirnschäden.
    Er fand 291 (93,5 %) G-Trisomien und 16 (5,14 %) Translokationen (nicht näher aufgeschlüsselt).
    4 (1,36 %) Karyotypen waren "nicht exakt abklärbar".

C) Eigene Untersuchungsergebnisse:

1. Ausgangsmaterial:

Im Institut für Humangenetik und Antropologie der Universität Erlangen - Nürnberg wurden vom 11. 3. 1966 bis zum 15. 6. 1971 bei 195 Mongoloiden Chromosomenanalysen durchgeführt. 103 Patienten waren männlich, 92 weiblich.

82 dieser Fälle wurden in Erlangen erfaßt, und zwar 74 durch die Kinderklinik der Universität Erlangen - Nürnberg, 1 durch die Hautklinik der Universität Erlangen - Nürnberg, 1 durch das Bezirkskrankenhaus Erlangen und 6 durch die genetische Beratung des Institutes für Humangenetik und Anthropologie.

Von den übrigen 113 Fällen stammten 65 aus anderen Städten im fränkischen Raum und 48 aus sonstigen Städten der Bundesrepublik. Sie wurden von Kinderkliniken, Allgemeinkrankenhäusern und Ärzten erfaßt.

Die folgende Tabelle zeigt, in welchen Orten das Ausgangsmaterial zuerst erfaßt wurde:

Ort:	Zahl der Fälle:
Ansbach	1
Amberg	1
Bamberg	3
Bayreuth	9
Bremem	1
Coburg	9
Donaustauf/üb. Regensburg	1
Ebenhofen (allgäu)	1
Erlangen	82
Fürth	2
Kronach/Ofr.	1
Münchberg/Ofr.	2
Nürnberg	27
Regensburg	7
Saarbrücken	23
Schwäbisch-Hall	11
Schweinfurt	11
Ursberg/Schw.	1
Weiden/Opf.	2
	195

2. Chromosomenbefunde:

Von den 195 untersuchten Patienten wiesen 165 (= 84,6 %) eine Trisomie 21 auf, 8 (= 4,1 %) eine D/G-Translokation, 7 (= 3,6 %) eine G/G-Translokation und 15 (= 7,7 %) Mosaikstruktur.
Tabelle 1 zeigt eine genauere Aufschlüsselung der Chromosomenbefunde:

Ort, Region	Tris. 21	D/G-Tr.	G/G-Tr.	Mosaik	Gesamtz.
Erlangen	65 (79%)	6 (7,3%)	2 (2,5%)	9 (11,2%)	82
andere Orte im fränk. Raum	56 (86%)	2 (3,1%)	2 (3,1%)	5 (7,8%)	65
sonstige Orte der BRD	44 (92%)	0 (0%)	3 (6%)	1 (2%)	48
Gesamtstichpr.	165 (84,6%)	8 (4,1%)	7 (3,6%)	15 (7,7%)	195

Tab. 1: Chromosomenbefunde in den Untergruppen des Ausgangsmaterials, prozentuale Verteilungen

Vergleicht man die Prozentverteilung des Erlanger Ausgangsmaterials mit dem anderer Orte und Regionen, so zeigt sich, daß die einfachen Trisomien 21 deutlich unterrepräsentiert sind. Das wirkt sich auch auf die Gesamtstichprobe aus.

Bei einem Vergleich der Gesamtstichproben-Verteilung mit einer aus früheren Untersuchungen errechneten mittleren Verteilung (siehe auch Tab. 2!) ergibt sich ein ähnliches Bild.

Das Verhältnis zwischen D/G-, G/G-Translokationen und Mosaikformen im vorliegenden Material weicht dagegen nicht signifikant von den Literaturwerten ab.

Tabelle 2 gibt eine Übersicht über die Chromosomenbefunde einiger vergleichbarer früherer Untersuchungen.

Autor und Jahr	Ort	Anzahl	Trisomie 21	Translokationen D/G	Translokationen G/G	Mosaikformen	andere Befunde
CHITHAM & MacIVER (1965)	Carshalton	105	97 (92,35 %)	3 (2,85 %)	2 (1,92 %)	3 (2,85 %)	-
ENGEL et.al. (1970)	Freiburg	365	296 (94,8 %)	6 (1,95 %)	2 (0,65 %)	8 (2,6 %)	53 normale Karyotypen
GREYERZ-GLOOR et.al. (1969)	Bern	272	254 (93,34 %)	6 (2,22 %)	4 (1,48 %)	8 (2,96 %)	-
KOULISCHER & PORTRAY (1964)	Brüssel	57	48 (96 %)	-	1 (2 %)	1 (2 %)	7 nicht untersucht
LEHMANN et.al. (1962)	Uppsala	45	44 (98 %)	-	1 (2 %)	-	-
PFEIFFER (1966)	Münster	312	279 (82,8 %)	11 (3,5 %)	10 (3,2 %)	10 (3,2 %)	2 (andere Aneuploidie)
PFEIFFER & HAHLER (1964)	Münster	128	112 (88 %)	6 (4,8 %)	7 (5,6 %)	2 (1,6 %)	1 (G-Trisomie + XXY)
RETT (1972)	Wien	311	291 (93,5 %)	16 (5,14 %)		-	4 nicht exakt klärbar
RICHARDS et.al. (1965)	Caterham	225	213 (95,15 %)	2 (0,88 %)	3 (1,32 %)	6 (2,65 %)	1 normaler Karyotyp
TONOMURA et.al. (1966)	Mishima	127	118 (92,92 %)	3 (2,36 %)	3 (2,36 %)	3 (2,36 %)	-
WRIGHT et.al. (1967)	Los Angeles	1382	1215 (88 %)	36 (2,6 %)	17 (1,2 %)	114 (8,2 %)	-
Summe der Untersuchten		3329	2967	139		155	68
		- 68	(91 %)	(4,25 %)		(4,75 %)	
DOWN-Syndrom cytologisch bestätigt bei		3261					

Tab. 2: Chromosomenbefunde beim DOWN-Syndrom, über die in den letzten Jahren berichtet wurde.

3. Altersverteilung der Eltern:

a) Trisomie 21:

Bei 160 Fällen von Trisomie lagen Altersangaben über die Mütter vor.

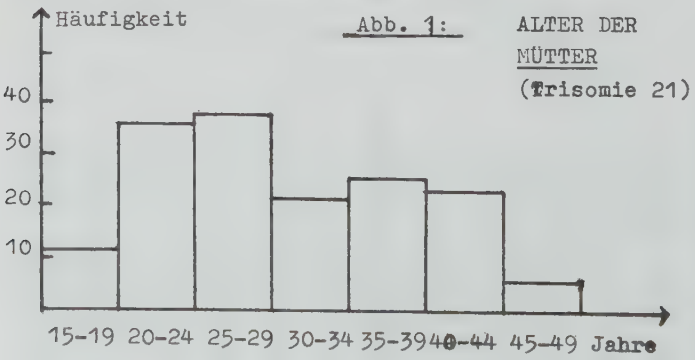
Tabelle 3 zeigt die Verteilung des Alters der Mütter bei der Geburt des mongoloiden Kindes für die Gesamtstichprobe der Trisomien 21. (Durchschnittsalter: 29,7 Jahre)

Altersgruppe:	Anzahl:	Prozent:
15,0 - 19,11 Jahre	11	6,9 %
20,0 - 24,11 "	36	22,5 %
25,0 - 29,11 "	38	23,7 %
30,0 - 34,11 "	21	13,1 %
35,0 - 39,11 "	25	15,7 %
40,0 - 44,11 "	24	15,0 %
45,0 - 49,11 "	5	3,1 %
	160	100,0 %

Tab. 3: Altersverteilung der Mütter von Mongoloiden mit G-Trisomie (Alter bei Geburt des Kindes) in der Gesamtstichprobe

Diese Verteilung wird durch folgende graphische Darstellung veranschaulicht:

Abb. 1: ALTER DER MÜTTER (Trisomie 21)



Bei 152 Fällen von G-Trisomie lagen Altersangaben über die Väter vor.

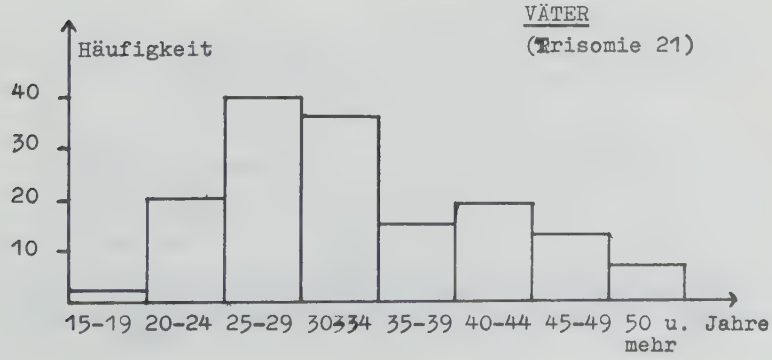
Tabelle 4 zeigt die Verteilung des Alters der Väter bei der Geburt des mongoloiden Kindes für die Gesamtstichprobe der Trisomien 21. (Durchschnittsalter: 33,7 Jahre)

Altersgruppe:	Anzahl:	Prozent:
15,0 - 19,11 Jahre	2	1,3 %
20,0 - 24,11 "	20	13,1 %
25,0 - 29,11 "	40	26,3 %
30,0 - 34,11 "	36	23,6 %
35,0 - 39,11 "	15	9,9 %
40,0 - 44,11 "	19	12,6 %
45,0 - 49,11 "	13	8,6 %
über 50,0 "	7	4,6 %
	152	100,0 %

Tab. 4: Altersverteilung der Väter von Mongoloiden mit G-Trisomie (Alter bei Geburt des Kindes) in der Gesamtstichprobe

Die Verteilung wird durch folgende graphische Darstellung veranschaulicht:

Abb.2: ALTER DER VÄTER (Trisomie 21)



In den beiden folgenden graphischen Darstellungen sind die Altersverteilungen für Mütter und Väter der Mongoloiden angegeben, die durch die Kinderklinik der Universität Erlangen-Nürnberg erfaßt wurden(März 1966 bis Juni 1971).

Abb. 3: ALTER DER MÜTTER (Kinderkl. Erl.) (Trisomie 21)

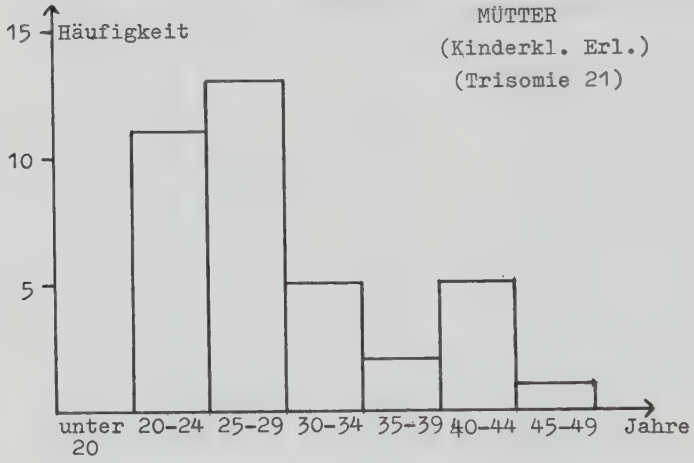
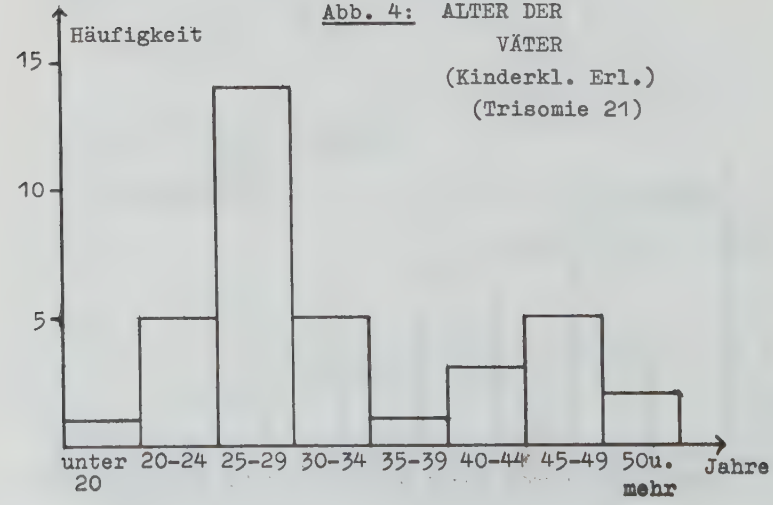


Abb. 4: ALTER DER VÄTER (Kinderkl. Erl.) (Trisomie 21)



b) Translokationen und Mosaike:

(1) Mütter:

Das Alter der Mütter bei der Geburt des mongoloiden Kindes liegt vor bei 6 D/G-Translokationsfällen, bei 7 G/G-Translokationsfällen und bei 14 Patienten mit Mosaik-Mongolismus.

Die Mittelwerte für das mütterliche Alter betrugen

bei D/G-Translokationen: 27,7 Jahre
bei G/G-Translokationen: 27,7 Jahre
bei Mosaikmongolismus: 30,11 Jahre

Die Häufigkeiten in den einzelnen Altersgruppen zeigt Tabelle 5.

Altersgruppen:	D/G-Transl.	G/G-Transl.	Mosaike
15 - 19,11 :	-	1	-
20 - 24,11 :	3	3	5
25 - 29,11 :	1	1	2
30 - 34,11 :	1	-	1
35 - 39,11 :	-	2	4
40 - 44,11 :	1	-	2
45 u. mehr :	-	-	-
	6	7	14

Tab.5: Alter der Mütter bei Geburt des mongoloiden Kindes, Verteilungen bei Translokations- und Mosaikfällen

Eine Besprechung dieser Ergebnisse erfolgt in Abschnitt d).

(2) Väter:

Das Alter der Väter bei der Geburt des mongoloiden Kindes liegt vor bei 5 Fällen von D/G-Translokation, 7 von G/G-Translokation und 13 von Mosaik-Mongolismus.

Die Mittelwerte für das väterliche Alter betrugen:

bei D/G-Translokation: 29,9 Jahre
bei G/G-Translokation: 30,8 Jahre
bei Mosaikmongolismus: 33,0 Jahre

Die Häufigkeiten in den einzelnen Altersgruppen zeigt Tabelle 6.

Altersgruppen:	D/G-Transl.	G/G-Transl.	Mosaike
15 - 19,11 :	-	-	-
20 - 24,11 :	-	2	3
25 - 29,11 :	3	2	3
30 - 34,11 :	2	4	2
35 - 39,11 :	-	-	1
40 - 44,11 :	-	2	4
45 u. mehr :	-	-	-
	5	7	13

Tab.6: Alter der Väter bei der Geburt des mongoloiden Kindes, Verteilungen bei Translokations- und Mosaikfällen

c) Gesamtstichprobe:

Faßt man alle Patienten - unabhängig vom Chromosomenbefund - zusammen, ergeben sich die in Tabelle 7 dargestellten Altersverteilungen.

Altersgruppen:	Mütter:	Väter:
15 - 19,11 :	12 (6,4 %)	2 (1,1 %)
20 - 24,11 :	48 (25,6 %)	25 (14,1 %)
25 - 29,11 :	42 (22,3 %)	48 (27,2 %)
30 - 34,11 :	23 (12,2 %)	41 (23,1 %)
35 39,11 :	31 (16,5 %)	16 (9,1 %)
40 - 44,11 :	27 (14,4 %)	25 (14,1 %)
45 - 49,11 :	5 (2,6 %)	13 (7,4 %)
50 u. mehr :	-	7 (3,9 %)
	188	177

Tabelle 7: Altersverteilung der Mütter und der Väter der Patienten der Gesamtstichprobe (unabhängig vom Chromosomenbefund)

d) Diskussion:

(1) Trisomie 21

Die Altersverteilung der Mütter von Mongoloiden mit gewöhnlicher Trisomie 21 (siehe Abb.1!) ergibt eine zweigipflige Kurve, wie sie schon von verschiedenen Autoren (BARNICOT et al.(1963), CHITHAM & MacIVER (1965), COLLMANN & STOLLER (1962)) beschrieben und von PENROSE (1961) erstmals analysiert wurde. PENROSE gibt die Maxima dieser Kurve bei 27 und 40 Jahren an. In der vorliegenden Altersverteilung liegen sie bei der Altersgruppe der 25 - 29jährigen und bei der der 35 - 39jährigen, was ungefähr mit den Angaben von PENROSE übereinstimmt.

Auch bei den Vätern der Mongoloiden mit einfacher

G-Trisomie ergibt sich eine zweigipflige Altersverteilung.

Zum Vergleich ist in Tabelle 8 die Altersverteilung der Eltern von 264 Mongoloiden mit G-Trisomie aufgeführt, die von GREYERZ-GLOOR et al. (1969) veröffentlicht wurde.

	Häufigkeit in %	
Altersgruppen:	Mütter:	Väter:
15 - 19,11 :	-	-
20 - 24,11 :	5,4	2,1
25 - 29,11 :	16,0	5,8
30 - 34,11 :	15,3	18,1
35 - 39,11 :	27,4	23,8
40 - 44,11 :	27,8	30,9
45 - 49,11 :	8,1	12,3
50 u. mehr :	-	7,0

Tab.8: Altersverteilung der Eltern von 264 Mongoloiden mit G-Trisomie, GREYERZ-GLOOR, AUF DER MAUR und BERGEMANN, Schweizerische Medizinische Wochenschrift,99, Nr. 32 (1969)

Hier liegt das höhere der beiden Maxima bei der Altersgruppe der 40 - 44jährigen. Bei der vorliegenden eigenen Untersuchung dagegen liegt das höhere Maximum in der Kategorie der 25 - 29jährigen Mütter, sie weicht in ihrem Ergebnis also von dem von GREYERZ-GLOOR u. a. (1969) erhobenen ab.

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten in der Art des Ausgangsmaterials begründet sein:
Die Kinderklinik der Universität Erlangen-Nürnberg, von der ein großer Teil des Ausgangsmaterials stammt, läßt bei Mongoloiden älterer Mütter, bei denen die Geburt eines weiteren Kindes nicht mehr wahrscheinlich ist, häufig keine Chromosomenanalyse mehr durchführen. Dadurch sind die Mütter der höheren Altersgruppen unterrepräsentiert.

(2) Translokationen und Mosaike

Bei der Gruppe der übrigen Chromosomenanomalien des DOWN-Syndroms, also Translokationen und Mosaik-Strukturen, kann man aufgrund der geringen Stichprobengrößen keine "aussagekräftigen" Altersverteilungen bekommen.
Trotzdem sei zum Vergleich eine Untersuchung von MATSUNAGA (1971) aufgeführt, welcher bei 31 Patienten mit D/G- und 39 Patienten mit G/G-Translokationen eine Altersverteilung für die Mütter erstellte. Sie ist in Tabelle 9 dargestellt.

Altersgruppen:	Häufigkeit in %	
	D/G-Transl.	G/G-Transl.
15 - 19,11 :	-	-
20 - 24,11 :	38,7	10,3
25 - 29,11 :	48,4	43,5
30 - 34,11 :	12,9	38,5
35 - 39,11 :	-	7,7
40 u. mehr :	-	-

Tab.9: Altersverteilung der Mütter von Mongoloiden mit D/G- und G/G-Translokation, MATSUNAGA, National Institute of Genetics, Mishima, Japan (1971)

In der vorliegenden eigenen Untersuchung ergibt sich eine etwas größere Streuung der Häufigkeiten (s. S.15!)

Nun noch zu einer weiteren These von PENROSE :
Er vermutet, das Auftreten der G/G-Translokation könne vom fortgeschrittenen Alter des Vaters beeinflußt sein.
Diese Annahme konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden:

Das Durchschnittsalter der Väter von Mongoloiden mit G/G-Translokation betrug 30,8 Jahre, lag damit also nur 11 Monate über dem entsprechenden Durchschnittsalter bei D/G-Translokation, andererseits aber unter dem bei Mosaikmongolismus und bei G-Trisomie.(siehe Abschn. 3.b).

(3) Gesamtstichprobe

Nun noch ein Vergleich der Verteilung des mütterlichen Alters in der vorliegenden Gesamtstichprobe mit drei solcher Verteilungen aus der Literatur, und zwar von CHITHAM & MacIVER (1965), RICHARDS et al, (1965) und TONOMURA et al. (1966). (Siehe Tabelle 10!)
Nur die erste der drei Verteilungen weist die oben beschriebene Zweigipfligkeit auf.

	Häufigkeiten in %		
Altersgruppen:	CHITHAM & MacIVER (105 Pat.)	RICHARDS et al. (225 Pat.)	TONOMURA et al. (127 Pat.)
15 - 19,11 :	1,9	2,7	-
20 - 24,11 :	15,3	7,5	3,15
25 - 29,11 :	17,3	12,8	28,4
30 - 34,11 :	13,3	12,8	39,4
35 - 39,11 :	27,5	24,0	21,25
40 - 44,11 :	21,8	32,4	3,9
45 u. mehr :	2,9	7,6	3,9

Tab.10: Altersverteilungen der Mütter von Mongoloiden, CHITHAM & MadIVER (1965), RICHARDS et al. (1965) und TONOMURA et al. (1966)

Bei allen diesen Verteilungen leigt das Maximum bzw. das größere der beiden Maxima jenseits der Grenze von 30 Jahren, bei RICHARDS et al. sogar in der Gruppe der 40 - 44jährigen.

Das stimmt mit der Hypothese überein, der Mongolismus trete häufiger bei älteren Müttern auf.

Da nun bei der hier vorliegenden Untersuchung das höhere der beiden Alterskurven-Maxima bei einer der jüngeren Altersgruppen liegt, bietet sich die Schlußfolgerung an, die Altersverteilung der im Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg untersuchten Mongoloiden unterscheide sich nicht signifikant von der der Normalbevölkerung.

Um diese Nullhypothese zu überprüfen, wurde die Altersverteilung der Mütter der Mongoloiden mit einer von RICHARDS et al. verwendeten und beschriebenen Kontrollgruppe anderer Schwachsinniger (s. Tab. 11!) verglichen, deren relative Häufigkeiten als Erwartungswerte verwendet wurden.
In dem verwendeten Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest ergaben sich ein negativer und ein positiver D-Wert (Signifikanzniveau von beiden: $\alpha \leq 5\ \%$).
Unter der Voraussetzung, die Altersverteilung der englischen Kontrollgruppe sei repräsentativ für deutsche Verhältnisse, ist somit die Nullhypothese auf dem 5 %-Niveau zu verwerfen:
Die Verteilung der untersuchten Mongoloiden unterscheidet sich signifikant von der anderer Schwachsinniger.
Die entgegengesetzten D-Werte kann man wie folgt interpretieren:
Bei den Müttern der Mongoloiden kommen extremere Altersgruppen häufiger vor als bei anderen Schwachsinnigen, sowohl die jüngeren wie die älteren Mütter sind überrepräsentiert.

Dieses Ergebnis stimmt mit vielen Beobachtungen und Untersuchungen überein.

Altersgruppen:	Häufigkeiten in % der Kontrollgruppe (n = 300)
15 - 19,11 :	4,0
20 - 24,11 :	17,7
25 - 29,11 :	31,3
30 - 34,11 :	21,3
35 - 39,11 :	19,3
40 - 44,11 :	5,0
45 u. mehr :	1,3

Tab.11: Altersverteilung einer Kontrollgruppe von 300 nicht mongoloiden Schwachsinnigen (Alter der Mütter bei Geburt des Kindes) aus einer Veröffentlichung von RICHARDS et al. (1965)

4. Geburtsorte der Mongoloiden

a) Trisomie 21:

Von den 165 Patienten mit Trisomie 21 ist in 120 Fällen der Geburtsort bekannt.
Bei 92 der Untersuchten liegt er im nordbayrischen Raum (Ober-, Mittel-, Unterfranken und Oberpfalz).

Diese Orte sind in einer Karte dargestellt (siehe Abb. 5). In Tabelle 12 sind sie namentlich aufgeführt, ebenso die übrigen Orte.

Geburtsort	Zahl der Fälle		Geburtsort	Zahl d.Fälle	
Ansbach	2		Leonberg	1	
Bad Kissingen	1		Neumarkt/Opf.	2	
Bad Windsheim	1		Nürnberg	15	
Bamberg	4		Ostheim	1	
Bayreuth	3		Pretoria(Südafr.)	1	*
Berlin	1	*	Reckendorf	1	
Bischofsheim	1		Regen (Sölden)	1	*
Bremen	1	*	Regensburg	1	
Burgebrach	1		Rehau	2	
Burglengenfeld	1		Roth	1	
Coburg	6		Rothenburg o.T.	1	
Crailsheim	2		Saarbrücken	13	*
Dietkirchen	1		Schwabach	1	
Dillingen	2	*	Schwäbisch Hall	1	*
Erlangen	7		Schweinfurt	1	
Essen	1	*	Selb	2	
Forchheim	2		Staffelstein	1	
Fürth	1		Straubing	1	*
Gaildorf	1	*	Streitberg	1	
Haßfurt	4		Tiefenthal	1	
Heidelberg	1	*	Tirschenreuth	1	
Hersbruck	1		Vohenstrauß	1	
Höchstadt	1		Vollberg	1	*
Hohenfels	1		Waldsassen	1	
Kemnath	2		Wassertrüdingen	2	
Kötzting	1		Weiden	1	
Kronach	5		Weißenburg	1	
Kulmbach	3		Werneck	1	
Künzelsau	3	*	Wunsiedel	1	

Tabelle 12: Geburtsorte der Mongoloiden mit Trisomie 21

* : Nicht im nordbayrischen Raum

Abb. 5: Geburtsorte von Mongoloiden mit Trisomie 21 in Nordbayern

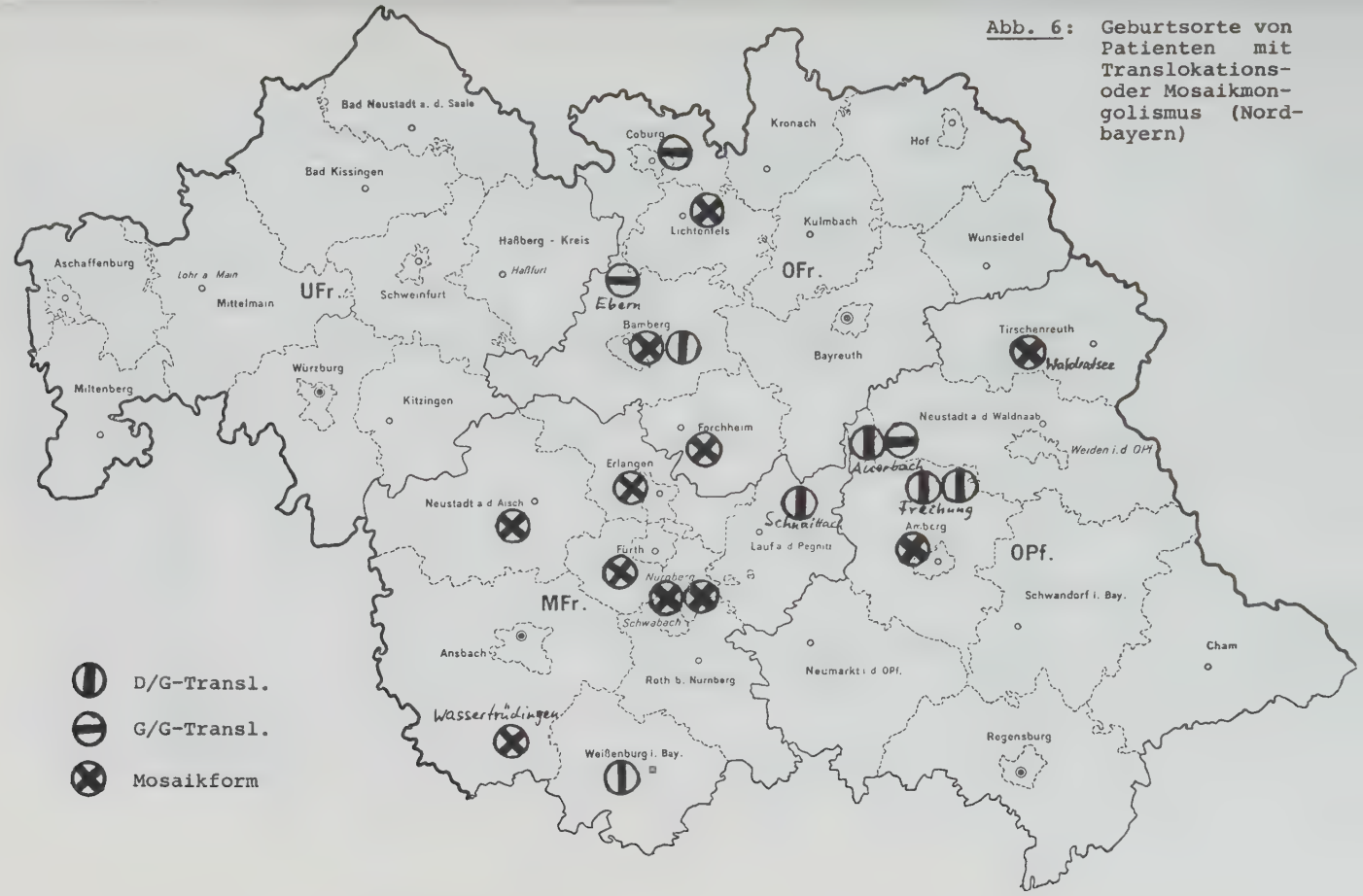
b) Translokationen und Mosaike:

Von den 8 Patienten mit D/G-Translokation und den 7 mit G/G-Translokation sind in jeweils 6 Fällen die Geburtsorte bekannt, von den 15 Mongoloiden mit Chromosomen-Mosaik in 11 Fällen.
Nur 3 Patienten mit G/G-Translokation sind außerhalb Nordbayerns geboren. Alle anderen Geburtsorte sind in Abb. 6 eingezeichnet.

Geburtsort		D/G-Transl.	G/G-Transl.	Mosaik
Amberg	Opf.	-	-	1
Auerbach	Opf.	1	1	-
Bamberg	Ofr.	1	-	1
Coburg	Ofr.	-	1	-
Ebern	Ofr.	-	1	-
Erlangen	Mfr.	-	-	1
Forchheim	Ofr.	-	-	1
Freihung	Opf.	2	-	-
Fürth	Mfr.	-	-	1
Lichtenfels	Ofr.	-	-	1
Neustadt/Aisch	Mfr.	-	-	1
Nürnberg	Mfr.	-	-	2
Schnaittach	Mfr.	1	-	-
Waldratsee	Opf.	-	-	1
Wassertrüdingen	Mfr.	-	-	1
Weißenburg	Mfr.	1	-	-
		6	3	11
St. Ingbert	Saar	-	2	-
Künzelsau	B.Württ.	-	1	-

Tabelle 13: Geburtsorte von Patienten mit Translokations- oder Mosaikmongolismus

Abb. 6: Geburtsorte von Patienten mit Translokations- oder Mosaikmongolismus (Nordbayern)



c) Übersicht:

Bei der Aufschlüsselung nach Regierungsbezirken ergibt sich folgende Verteilung der Geburtsorte:

Reg.bezirk	Tris.21	D/G-Tr.	G/G-Tr.	Mosaik	Gesamt
Oberfranken	32	1	2	3	38
Mittelfranken	36	2	0	6	44
Unterfranken	10	0	0	0	10
Oberpfalz	14	1	1	2	20
Nordbayern	92	6	3	11	112
Übrige	28	0	3	0	31
Gesamtsumme	120	6	6	11	143

Tabelle 14: Geburtsorte der Mongoloiden, Verteilung nach Regierungsbezirken

5. Stellung in der Geschwisterreihe:

Bei 59 Patienten lagen Informationen über ihre Stellung in der Geschwisterreihe vor.

Oft war allerdings nicht bekannt, ob nach der Geburt des mongoloiden Kindes noch weitere Kinder zur Welt kamen. Darauf ist es zurückzuführen, daß in der vorliegenden Aufstellung die Mongoloiden fast immer als letzte in der Geschwisterreihe erscheinen.

a) Trisomie 21:

Von den Patienten mit Trisomie 21 war in 49 Fällen die Stellung in der Geschwisterreihe bekannt.

Es ergab sich folgende Häufigkeitsverteilung:

Stellung in der Geschw.r.	Häufigkeit
1. Kind	13
2. "	11
3. "	12
4. "	7
5. "	1
6. "	0
7. "	1
8. "	1
Zwilling (1.+2. Kind)	2
Zwilling (2.+3. Kind)	1
	49

Tabelle 15: Stellung der Mongoloiden in der Geschwisterreihe, Häufigkeitsverteilung

Tabelle 16: Geschwisterpositionen von 49 Mongoloiden mit Trisomie 21

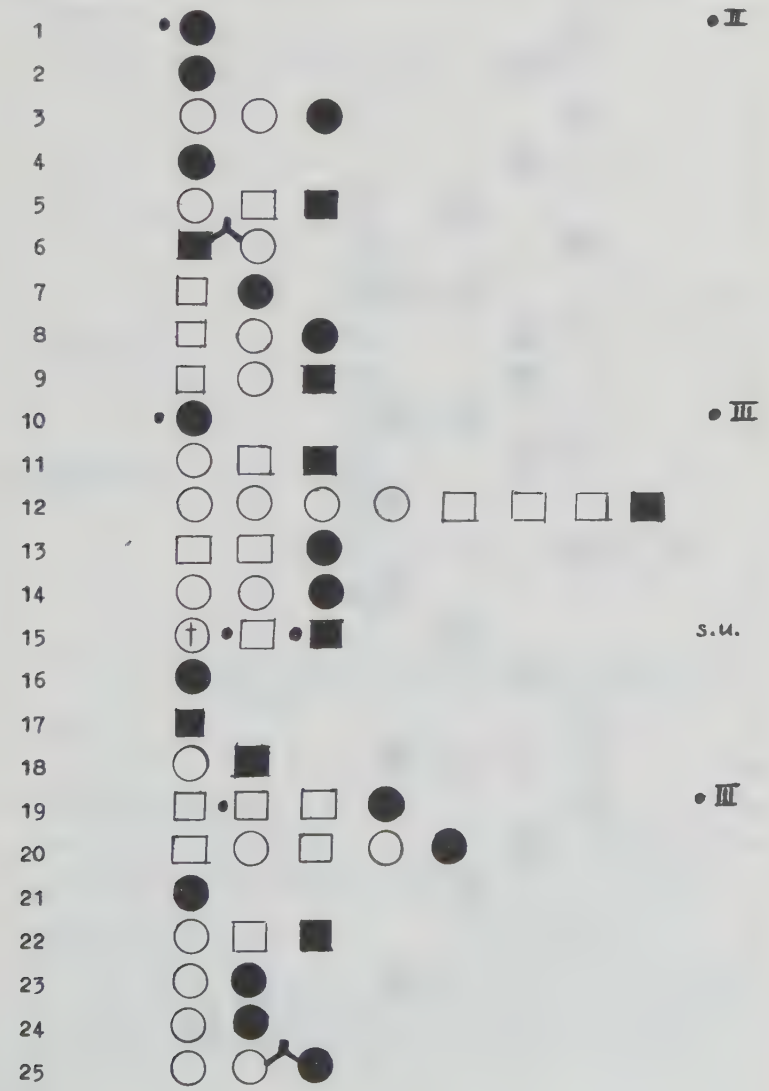
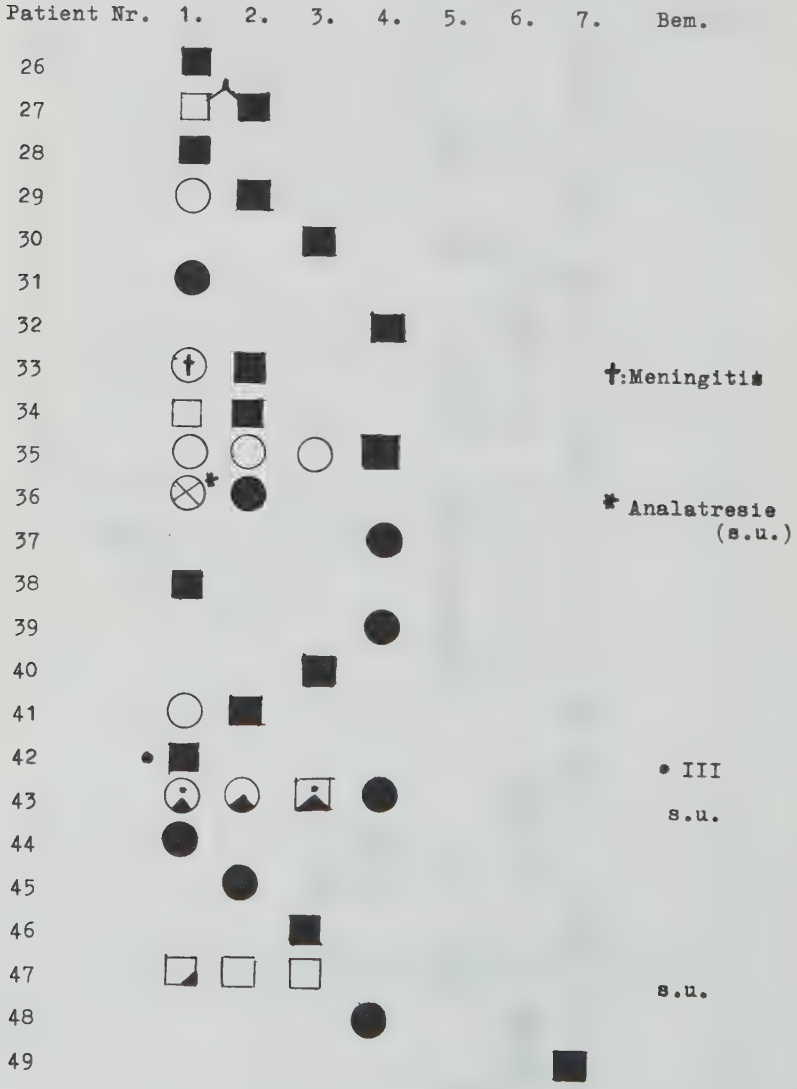


Tabelle 16 (Forts.): Geschwisterpositionen von 49 Mongoloiden mit Trisomie 21



b) Translokationen und Mosaikformen:

Von den Patienten mit Translokations- oder Mosaikmongolismus war in 10 Fällen die Geschwisterposition bekannt.

In Tabelle 17 sind sie einzeln aufgeführt.

Chrom.aberr.	Pat.Nr.	1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	
D/G-Transl.	50	●							s.u.
"	51	●							
"	52	●	✝	✝					s.u.
"	53	■							
G/G-Transl.	54	●							
"	55	□	○	●					s.u.
Mosaikform	56	●	○						
"	57	■							
"	58	○	□	□	○	○	□	■	
"	59	■							

Tabelle 17: Geschwisterpositionen von 10 Mongoloiden mit Translokationen oder Chromosomenmosaik

c) Besondere Fälle:

Im folgenden seien noch einige der obengenannten Fälle dargestellt, bei welchen Besonderheiten vorliegen.

(1) Pat. Nr. 15 :

Die erste Tochter dieser Familie starb am ersten Lebenstag (1966); 1967 wurde bei der Mutter im II. Monat eine Ausschabung vorgenommen; 1968 wurde

ein gesunder Sohn geboren; 1969 hatte die Mutter wieder einen Abort. 1970 kam das mongoloide Kind zur Welt. Im Krankenblatt ist vermerkt, daß die Mutter viel in der Landwirtschaft mitarbeitet.

(2) Pat. Nr. 36:

Der Vater der Patientin hat Klumpfüße. Die Mutter leidet unter einer angeborenen Hüftluxation. Die Schwester der Patientin hatte eine Analatresie.

(3) Pat. Nr. 43:

In der Familie traten gehäuft Mißbildungen auf (wie z.B. Kieferanomalien usw.).

(4) Pat. Nr. 47:

Der ältere Bruder des Patienten hat 20 % sekundäre Chromosomenaberrationen. Er ist Student.

(5) Pat. Nr. 50:

Der Vater der Patientin hat eine ausbalancierte D/G-Translokation (2n = 45/XY).

(6) Pat. Nr. 52:

Die Mutter der Patientin hat eine balancierte Translokation D/G (2n = 45/XX,D-,D-t(DP+)). Nach der Patientin wurden noch zwei mongoloide Kinder geboren, die beide an einem Herzfehler verstarben. Auch die Schwester der Mutter hat ein mongoloides Kind.

(7) Pat. Nr. 55:

Die Mutter der Patientin hat 18 % sekundäre Chromosomenaberrationen.

D) Zusammenfassung:

1. Ausgangsmaterial:

195 Mongoloide, bei denen im Institut für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg Chromosomenanalysen durchgeführt wurden, bildeten das Untersuchungsmaterial der vorliegenden Arbeit.

2. Chromosomenbefunde:

84,6 % der Patienten wiesen eine Trisomie 21 auf, 4,1 % eine D/G-Translokation, 3,6 % eine G/G-Translokation und 7,7 % eine Mosaikstruktur. Die mittlere Verteilung aus vergleichbaren Untersuchungen beträgt 91 % Trisomien 21, 4,25 % Translokationen und 4,75 % Mosaike.

3. Altersverteilung der Eltern:

Bei den Patienten mit Trisomie 21 ergab sich bei Müttern und Vätern jeweils eine zweigipflige Kurve der Altersverteilung. Die Maxima lagen bei den Müttern in den Altersgruppen 25 - 29 J. und 35 - 40 J., bei den Vätern in den Altersgruppen 25 - 30 J. und 40 - 45 J.

Bei den Translokationsformen zeigte die Altersverteilung der Mütter eine etwas größere Streuung als in einer Untersuchung von MATSUNAGA (1971). Allerdings ist in der vorliegenden Untersuchung die Stichprobe der Translokationsfälle wohl zu klein.

Die Altersverteilung der Mütter in der Gesamtstichprobe der Mongoloiden ergab eine signifikante Abweichung von der einer entsprechenden Stichprobe anderer Schwachsinniger, die aus einer Untersuchung von RICHARDS (1965) stammt:

Bei den Müttern der Mongoloiden waren die jüngeren und die älteren Altersgruppen signifikant stärker repräsentiert. Dies wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest überprüft.

4. Geburtsorte der Mongoloiden:

Bei 143 Patienten war der Geburtsort bekannt. 38 von ihnen stammen aus Oberfranken, 44 aus Mittelfranken, 10 aus Unterfranken, 20 aus der Oberpfalz und 31 aus dem übrigen Bundesgebiet.

5. Stellung in der Geschwisterreihe:

Bei 59 Patienten war die Geschwisterposition bekannt, davon gehörten 49 zur Gruppe der G-Trisomien. Von diesen wurden 13 als erstes, 11 als zweites, 12 als drittes und 13 als viertes oder späteres Kind geboren.
Von den Translokationsfällen und Mosaiken waren 8 Kinder als erste, eines als drittes und eines als siebtes geboren worden.

E) Literaturverzeichnis:

BARNICOT, N.A., ELLIS, J. R., PENROSE, L.S.:
Translocation and trisomic mongol sibs
Ann. Hum. Genet. 26, 279 - 285 (1963)

CHITHAM, R. G., MacIVER, E.: A cytogenetic and statistical survey of 105 cases of mongolism
Ann. Hum. Genet. 28, 309 - 315 (1965)

COLLMAN, R. D., STOLLER, A.: Comparison of age distributions for mothers of mongols born in high and in low birth incidense areas and years in Victoria, 1942 - 57
J. ment. Defic. Res. 7, 2, 79 - 83 (1963)

ENGEL, W., REINWEIN, H., MÜLLER, I!, KUNZE, G.:
Chromosomenbefunde bei 365 Patienten mit DOWN-Syndrom oder Verdacht auf DOWN-Syndrom
Humangenetik 8, 307 - 311 (1970)

v. GREYERZ-GLOOR, R. D., AUF DER MAUR, P., BERGEMANN, E.:
Zytogenetische Untersuchungen an 272 Mongoloiden des Kantons Bern
Schweiz. Med. Wschr. 99, 32, 1151 - 1156 (1969)

KOULISCHER, L., PORTRAY, R.: Cytogénétique et niveau mental d'un groupe de mongoliens
Proc. Int. Copenhagen Congr. Scient. stud. ment. Ret. I, 207 - 210 (1964)

LEHMANN, O., FORSSMANN, H., HÄLLSTRÖM, T.: Chromosome Studies of Persons with Mongolism (DOWN's Syndrome) born to young mothers
Acta Societ. Medic. Upsal. 67, 285 - 28 (1962)

MATSUNAGA, E.: Parental Ages and Birth Weight in Translocation DOWN's Syndrome
National Institute of Genetics, Mishima, Japan (1971)

PENROSE, L. S.: Mongolism
Brit. Med. Bull. 17, 184 - 189 (1961)

PFEIFFER, R.: Résultats d'une étude cytogénétique et clinique de 312 mongoliens, signification des translications et mosaiques
Annales de Génétique 9, 2, 94 - 96 (1966)

PFEIFFER, R., HAHLER, E.: Die Häufigkeit von Translokationen und Trisomie 21 unter mongoloiden Schwachsinnigen
Monatsschr. f. Kinderheilk. 112, 6, 318 - 320 (1964)

RETT, A.: Mongolismus - heute
pädiat. prax. 11, 187 - 194 (1972)

RICHARDS, B.W., STEWART, A., SYLVESTER, P.E., JASIEWICZ, V.: Cytogenetic survey of 225 patients diagnosed clinically as mongols
J. ment. Def. Res. 9, 4, 245 - 259 (1965)

TONOMURA, A., OISHI, H., MATSUNAGA, E., KURITA, T.: DOWN's Syndrome: A Cytogenetic and Statistical Survey of 127 Japanese Patients
Jap. J. Hum. Genet. 11, 1, 1 - 16 (1966)

WRIGHT, S.W., DAY, R.W., MULLER, H., WEINHOUSE, R.: The Frequency of Trisomy and Translocation in DOWN's Syndrome
J. Pediat. 70, 3, I, 420 - 424 (1967)

KOCH, G.: Down-Syndrom. Mongolismus
Vol. 1, Bibliographica genetica medica. Schriftenreihe des Instituts für Humangenetik und Anthropologie der Universität Erlangen-Nürnberg. - J. Hogl, Erlangen 1973

F) Lebenslauf

Am 20. Januar 1948 wurde ich als erstes Kind des Lehrers Günter Heinzel und seiner Ehefrau Auguste, geborene Ernst, in Wassertrüdingen, Kreis Dinkelsbühl, geboren.

Seit 1951 wohne ich in Erlangen, wo ich die Volksschule und das Humanistische Gymnasium besuchte und im Juli 1967 das Zeugnis der Reife erhielt.

Im Wintersemester 1967/68 immatrikulierte ich mich an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg und begann das Studium der Humanmedizin. Seit dem Wintersemester 1968/69 studiere ich zusätzlich Psychologie.

Im August 1970 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und im April 1971 die Diplom-Vorprüfung für Psychologen, jeweils mit der Note "sehr gut". Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 1. Februar 1974 mit der Note "gut".

Offsetdruck-Fotodruck
J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990